

30-0488 W105-3

酸化ストレスによる神経細胞障害に対する tert-ブチルヒドロキノンの保護効果
○原 宏和¹, 足立 哲夫¹, 太田 潔江², 久野 貞子², 太田 光熙³ (¹岐阜薬大,
²宇多野病院, ³神戸薬大)

【目的】神経細胞は酸化ストレスに対して脆弱であり、パーキンソン病などの神経変性疾患の発症に酸化ストレスの関与が示唆されている。それゆえ、酸化ストレスによる神経細胞障害に対して神経保護作用を有する医薬品の開発が望まれている。今回、我々は薬物代謝の第2相酵素の誘導剤として知られている tert-ブチルヒドロキノン (tBHQ) の酸化ストレスに対する神経保護効果を神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用いて検討した。

【方法】6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA) による細胞の障害は、細胞の生存率、活性酸素種の産生、JNK の活性化を測定することで評価した。細胞内グルタチオン量は DTNB を用いた酵素サイクリング法により測定した。NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) の発現は、RT-PCR 法により測定した。抗酸化剤応答配列 (antioxidant responsive element: ARE) を含むレポーター遺伝子を作製し、tBHQ による ARE の活性化を測定した。

【結果および考察】6-OHDA により濃度依存的に SH-SY5Y 細胞の生存率は減少した。しかし、tBHQ で細胞を前処理することで、細胞の生存率は tBHQ 濃度依存的に回復した。6-OHDA により惹起される ROS の産生や JNK の活性化は、tBHQ で細胞を前処理することで抑制された。また、tBHQ は濃度依存的に細胞内グルタチオンの産生や NQO1 の発現を亢進させた。ARE はグルタチオン合成酵素や NQO1 の遺伝子の発現誘導に関与するシスエレメントであり、SH-SY5Y 細胞において、ARE は tBHQ 濃度依存的に活性化された。これらの結果は、tBHQ が抗酸化ストレスに働く一群の遺伝子の発現の亢進に関与し、酸化ストレスに対する神経保護作用を発揮していることを示唆するものである。